

| | |
|-----------|--|
| 氏 名 | 向原 徹 |
| 学 位 の 種 類 | 博士 (医学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 5708 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 23 年 12 月 26 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当者 |
| 学 位 論 文 名 | Sensitivity of Breast Cancer Cell Lines to the Novel Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Inhibitor NVP-AEW541 is Dependent on IRS-1 Expression (乳癌細胞株における新規 IGF-1R 阻害薬 NVP-AEW541 の感受性は IRS-1 の発現量に依存する) |
| 論文審査委員 | 主 査 平田 一人 教授 副 査 平川 弘聖 教授 副 査 鰐淵 英機 教授 |

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】本研究の目的は、Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) チロシンキナーゼ阻害薬である NVP-AEW541 の乳がん細胞株における感受性規定因子を探索することであった。

【対象】16 種類の乳がん細胞株を用いて研究を行った。

【方法】細胞増殖試験には MTS assay を用いた。細胞内シグナルにおける効果は、Western blot 法で評価した。遊走能の評価には scratch wound healing assay、細胞周期分布の評価にはフローサイトメトリーをそれぞれ用いた。

【結果】16 種類全ての細胞株で、NVP-AEW541 の直接の標的である IGF-1R の発現がみられたのに対し、アダプター分子である IRS-1 の発現は、MCF-7 細胞でその他の細胞株に比して著明に高かった。全ての細胞株における細胞増殖試験では、NVP-AEW541 の効果は MCF-7 細胞において他の細胞株より著明に高かった (IC_{50} , 1・M vs. ≈ 7 ・M)。次に我々は IGF-1R の発現レベルが MCF-7 のそれと同等で IRS-1 発現が MCF-7 の 1/30 である T-47D 細胞と、MCF-7 を比較した。その結果、NVP-AEW541 が MCF-7 でのみ、G1-S 細胞周期停止、遊走能抑制、vinorelbine や paclitaxel によるアポトーシスの増強、を示すのに対し、T47-D ではそのような効果はみられなかった。また、NVP-AEW541 が両細胞株とも IGF-1R のリン酸化を抑制するのに対し、Akt のリン酸化抑制、IRS-1/PI3K 複合体の解離は MCF-7 細胞でのみ誘導した。

【結論】これらの知見から、IGF-1R を標的とした治療は、IGF-1R と IRS-1 の両方が高発現している乳がん細胞でのみ有効である可能性が示唆された。これら結果の真否については、将来の臨床試験で評価されるべきであるが、IRS-1 の発現量を調べることによって、NVP-AEW541 の個別化治療につながる可能性が示唆される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) は乳癌の治療標的として注目され、それに対する阻害薬も臨床開発途上にあるが、IGF-1R 阻害薬の効果を予測するバイオマーカーは開発されていない。本研究は、IGF-1R チロシンキナーゼ阻害薬である NVP-AEW541 の乳がん細胞株における感受性規定因子を探索するため行われた前臨床研究である。

16 種類の乳がん細胞株を対象として、NVP-AEW541 の細胞増殖、細胞内シグナル、遊走能、細胞周期に対する影響が、それぞれ MTS assay、Western blot 法、scratch wound healing assay、フローサイトメトリーを用いて評価された。

その結果、まず、16 種類全ての細胞株で NVP-AEW541 の直接の標的である IGF-1R の発現がみられたのに対し、アダプター分子である Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1) の発現は、MCF-7 細胞でその他の細胞株に比して著明に高いことが観察された。全ての細胞株における細胞増殖試験で

は、NVP-AEW541 の効果は MCF-7 細胞において他の細胞株より著明に高かった (IC_{50} , $1 \cdot M$ vs. $\approx 7 \cdot M$)。細胞内シグナル、遊走能、細胞周期に関しては、IGF-1R の発現レベルが MCF-7 のそれと同等で IRS-1 発現が MCF-7 の 1/30 である T-47D 細胞と、MCF-7 とが比較されたが、NVP-AEW541 は MCF-7 でのみ、G1-S 細胞周期停止、遊走能抑制、vinorelbine や paclitaxel によるアポトーシスの増強を示し、T47-D ではそのような効果はみられなかった。また、NVP-AEW541 が両細胞株とも IGF-1R のリン酸化を抑制するのに対し、Akt のリン酸化抑制、IRS-1/PI3K 複合体の解離は MCF-7 細胞でのみ誘導された。

これらの結果から、IGF-1R を標的とした治療は、IGF-1R と IRS-1 の両方が高発現している乳がん細胞でのみ有効である可能性を示している。

本研究は IRS-1 の発現量を調べることによって、NVP-AEW541 の個別化治療につながる可能性を明らかにしており、その医学的な意義は大きい。よって、本研究者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。